

Aus der medizinischen Universitätspoliklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. P. H. Rossier
Arbeit unter Leitung von PD. Dr. O. Spühler

Das antidiuretische Prinzip (ADP) bei hydropischen Zuständen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Vorgelegt von
ILSE SCHINDL
von
Mörschwil und Altstätten (St. Gallen)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. P. H. Rossier
und von PD. Dr. O. Spühler

Zürich 1952
Druck Benno Schwabe & Co., Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507220_0024

Aus der medizinischen Universitätspoliklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. P. H. Rossier
Arbeit unter Leitung von PD. Dr. O. Spühler

**Das antidiuretische Prinzip (ADP)
bei hydropischen Zuständen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Vorgelegt von
ILSE SCHINDL
von
Mörschwil und Altstätten (St. Gallen)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. P. H. Rossier
und von PD. Dr. O. Spühler

Zürich 1952
Druck Benno Schwabe & Co., Basel

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet



Erschienen in den «Helvetica Medica Acta» Vol. 19, 1952, Fasc. 3

INHALT

A. Literaturübersicht:	
I. Über das ADP im allgemeinen	5
II. Die Bedeutung des ADP für die Wasserretention bei pathologischen Zuständen	7
1. Leberaffektionen	8
2. Herzkrankheiten	9
3. Hypertonie	10
B. Eigene Untersuchungen:	
I. Methodik	11
1. Herstellung der Urinextrakte	11
2. Biologische Testung	11
II. Klinische Fälle	13
1. Normale Fälle	13
2. Pathologische Fälle	13
III. Ergebnisse	14
1. ADP beim Normalen	14
2. ADP bei pathologischen Zuständen	15
C. Diskussion	16
D. Zusammenfassung	18
Literaturverzeichnis	19

A. Literaturübersicht

I. Über das ADP im allgemeinen

Seit *Magnus* und *Schäfer* im Jahre 1901 ihre Beobachtungen über die antidiuretische Wirkung des Hypophysenextraktes mitteilten, ist eine enorme Menge von Arbeiten auf diesem Gebiet erschienen (62). Dabei wurden die Ergebnisse der beiden Autoren zunächst von mehreren Untersuchungen bestätigt, später aber von *Motzfeldt* als eine Täuschung infolge unphysiologischer und unpassender Versuchsbedingungen nachgewiesen (66).

1913 gelang es *Von den Felden* und *Farini*, bei Diabetes insipidus durch Injektion von Hypophysenhinterlappenextrakt (HHE) eine Verminderung der Diurese zu erzielen (99, 20). Hypophysenläsion bei Hunden hatte Polyurie zur Folge. Andere Autoren zeigten, daß diese Polyurie durch Mangel an antidiuretischer Substanz zustande kommt (23). Man entdeckte, daß der nervöse Abschnitt der Hypophyse über den Tractus supraoptico-hypophyseus mit dem vorderen Hypothalamus in Verbindung steht und eine funktionelle Einheit darstellt. Durch elektrische Reizung dieses Gebietes konnte man am hydrierten Tier Antidiurese hervorrufen (39, 36, 37, 50). Die Folge war eine vermehrte Ausscheidung antidiuretischer Substanzen im Urin. Zu einer Hemmung der Diurese führt auch psychische Erregung, «emotional stress», aber nur bei Anwesenheit der Neurohypophyse (36, 37).

Gillman und *Goodman* kamen 1937 auf Grund ihrer Untersuchungen mit der Rattenmethode nach *Burn* zum Schluß, daß die antidiuretische Substanz ein Hormon sei, das vom HHL sezerniert werde und direkt auf die Nierentubuli einwirke (29). Bei Tieren, die längere Zeit auf Trockenkost gesetzt waren, wurde eine markante Abnahme der in der Neurohypophyse aufgestapelten antidiuretischen Substanz und histologisch eine starke Hypertrophie der Zellen des HHL, des Hypophysenstieles und des Processus infundibularis gefunden (27). Für die Verantwortlichkeit der Neurohypophyse als Lieferant antidiuretischer Wirkstoffe sprach weiter das *Starlingsche* Herz-Lungen-Nieren-Präparat (91, 92).

Bei Hydrämie infolge Wasserstoßes beobachtete *Verney* eine Vermehrung und Verdünnung des Urins und schrieb das einer Hemmung der Neurohypophyse zu (97, 98). Andererseits führten stark hypertonische Lösun-

gen, einem hydrierten Hund in die Art. carotis communis eingespritzt, zu einer Verminderung des Harnflusses. Also regt die osmotische Druckerhöhung des Blutes die Neurohypophyse zur Ausschüttung von antidiuretischen Substanzen an. Bis jetzt scheint festzustehen: Die Neurohypophyse kann auf verschiedene Reize hin eine Substanz abgeben, die bei hydrierten Tieren die Diurese hemmt. Dieser Wirkstoff erhielt in der Literatur den Namen «Antidiuretisches Hormon» (ADH). Um jeder Präjudizierung über Art und Wirkung der fraglichen Substanz vorzubeugen, gebrauchen wir den Namen «Antidiuretisches Prinzip» (ADP).

1933 fanden *Theobald* und *White* und später auch andere Autoren antidiuretische Substanzen in alkoholischen Leberextrakten (96, 83). 1940 konnte *Pickering* ADP aus der Niere gewinnen, und 1942 wurde es aus der Placenta hergestellt (74, 34).

Daneben fand man zahlreiche andere Stoffe mit ebenfalls antidiuretischer Wirkung, so Intraheptol, Ferritin, Yohimbin, Histamin und verschiedene organische Basen. Nach *Smith* scheint die antidiuretische Wirkung dieser Stoffe entweder vasculär bedingt oder Ausdruck einer Erregung der Hypophyse (89). Weiter findet sich Hemmung der Diurese bei fast allen Betäubungsmitteln und bei Ohnmacht, was vermuten ließ, daß ein normalerweise die Sekretion von ADP hemmender Mechanismus bei Anästhesie wegfällt, so daß die Sekretion frei wird (21).

Im Blute von Menschen, Hunden und Kaninchen wurde schon früher ADP gefunden. 1949 stellten *Birnie* und *Jenkins* ADP im Serum normaler Ratten fest (45). Andere konnten nur in der Jugularvene und nur nach kräftiger Dehydrierung geringe Mengen ADP, einige im Hundeblut überhaupt kein ADP nachweisen (1, 35). Über ADP im Urin normaler Menschen berichten mehrere Autoren (34, 71, 77, 18, 57).

Nach *Arnold* fanden sich bei normalen und hypophysektomierten Hunden nach Dehydrierung gleiche Mengen ADP im Urin (3).

Auch aus der Cerebrospinalflüssigkeit hypophysektomierter Tiere wurde ADP gewonnen (102). Das könnte bedeuten, daß nicht die Neurohypophyse, oder mindestens nicht sie allein, ADP produziert. *Pick* hat 1946 ausdrücklich auf die Rolle der Leber nicht nur als Speicherorgan im Wasserhaushalt, sondern auch als Ausscheidungsorgan von diuretischen und antidiuretischen Hormonen hingewiesen (73). Auch dem Hypophysenvorderlappen wurde von mehreren Autoren ein diuretisch wirkendes Hormon, das in Antagonismus zum Adiuretin stehen soll, zugeschrieben (101, 49, 72, 43, 79). Andere nehmen jedoch an, dieses Vorderlappenprinzip beeinflusse primär die Schilddrüse und damit via Stoffwechselsteigerung die Diurese (5).

Die neuesten Untersuchungen deuten darauf hin, daß bei der Regulierung der Wasserausscheidung mehrere Faktoren eingreifen. Dabei wurde auch den Hormonen der Nebenniere nicht geringe Bedeutung zugeschrie-

ben (88). Nach *Lauson* (1951) wird der Urinfluß durch die glomeruläre Filtrationsrate einerseits, durch die Konzentration von ADP im Blut andererseits und schließlich durch die individuelle Ansprechbarkeit der Nierentubuli auf ADP bestimmt, welche letztere durch andere endokrine Einflüsse oder durch Krankheiten (chron. Glomerulonephritis) verändert werden kann (55).

Soviel steht jedenfalls fest: das im Urin vorhandene ADP und das Handels-Pituitrin zeigen beachtliche Verschiedenheiten. Während Pituitrin durch Dialyse seine antidiuretische Wirkung verliert – frischer Hypophysenhinterlappenextrakt allerdings viel weniger als Handels-Pituitrin –, während es in der Ultrazentrifuge konzentriert wird und chloruretisch wirkt, wird das ADP im Urin nicht dialysiert, in der Ultrazentrifuge nicht konzentriert und ist chloruretisch unwirksam. Außerdem ist das ADP im Urin im Gegensatz zu Pituitrin resistent gegen salpetrige Säure (83). Es wurde auch berichtet, daß Plasma und viele Gewebe ADP zu binden vermögen, daß dieser gebundene Wirkstoff nicht dialysiert und beim hydrierten Kaninchen, intravenös injiziert, Antidiurese bewirkt (40).

Das ADP im Urin ist nach *Ham* und *Landis* (1942) ein größeres Molekül oder an ein größeres gebunden als das ADP im Pituitrin (34). Im Gegensatz zu anderen Autoren nehmen *Ralli* und *Raisz* (1950) an, die antidiuretische Wirkung im Handels-Pituitrin beruhe auf mindestens zwei voneinander fraktionierbaren Substanzen, wovon die eine bei der Ratte, nicht aber beim Hund wirksam sei (76).

II. Die Bedeutung des ADP für die Wasserretention bei pathologischen Zuständen

Durch große Dosen HHE konnten einige Autoren bei überhydrierten Hunden Ödeme, Krämpfe und Hypertonie, alles Zeichen einer Wasserintoxikation, auslösen (2). Erstmals brachten *Gillman* und *Goodman* 1936 den jeweiligen Zustand der Hydrierung mit dem im Urin vorhandenen ADP in Beziehung (29).

Wohl ist die hauptsächlich durch Albuminverschiebung entstehende Verkleinerung des kolloidosmotischen Druckes des Plasmas nach *Starling* ein wichtiger Faktor in der Genese der Ödeme. Jedoch sind nicht alle Ödeme auf diese Weise erklärbar. Ödeme bei akuter Nephritis, bei Hungern, bei Morbus Cushing, im menstruellen Zyklus und oft auch beim nephrotischen Syndrom zeigen keine Hypoproteinämie. Hier müssen andere Faktoren gesucht werden.

Bei Nephrotikern mit Ödemen wiesen *Robinson* und *Farr* (1940) ADP im Urin nach (81). Bekannt ist eine allgemeine Wasseranreicherung der Gewebe bei der normalen Schwangerschaft, so daß es nicht verwundert, daß auch hier von verschiedenen Autoren ADP im Urin gefunden wurde (51, 34).

1. Leberaffektionen

Auf die hohe antidiuretische Wirkung von Körperflüssigkeiten bei Patienten mit Lebercirrhose wurde erstmals 1941 hingewiesen (63).

Die Annahme, daß der Albuminspiegel im Blut nicht den entscheidenden Faktor für die Wasserretention bei Lebercirrhose darstelle, führte *Ralli* und Mitarb. darauf, nach einer antidiuretischen Substanz zu suchen, die vielleicht auch im Urin ausgeschieden würde (77). Nach *Burns* Rattenmethode wurde eingedampfter und dialysierter Urin von normalen Individuen und von Patienten mit Lebercirrhose an hydrierten Ratten getestet, während Kontrolltieren physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal gespritzt wurde (12). Zur Standardisierung der Urinextrakte diente Pitressin.

Der Urin von Patienten, die an Lebercirrhose mit Ascites litten, zeigte einen ausgesprochen antidiuretischen Effekt, und zwar schien die Größe der Wirkung parallel dem Grad des Ascites. Bei Patienten mit Lebercirrhose ohne Ascites und bei normalen Individuen lag nur geringe antidiuretische Wirkung vor.

Auch ein durch fettreiche und proteinarme Diät gesetzter Leberschaden bei Ratten hat nach *Leslie* und *Ralli* Auftreten von ADP im Urin zur Folge (56). Doch fanden andere Autoren gleich große Mengen von ADP auch im Urin normaler Ratten (89). In neuerer Zeit wurde über Wasserretention in der akuten Phase der Hepatitis epidemica und über vermehrte ADP-Ausscheidung bei Hepatitis berichtet (53, 30). Das Wirkungsäquivalent von ADP bei Patienten mit Lebercirrhose und Ascites wurde mit 5 Millieinheiten Pituitrin berechnet (31).

Zum gleichen Ergebnis wie früher *Ralli* und Mitarb., wonach die Größe der antidiuretischen Wirkung im Urin dem Grad des Ascites parallel sei, gelangten 1950 weitere Autoren (28). Sie wiesen auf die wahrscheinliche Wichtigkeit dieses neuen Faktors in der Physiopathologie der Wasserretention der Cirrhotiker hin. Nach ihnen besteht sogar eine gewisse Parallelität zwischen Grad der Leberinsuffizienz und Titer des ADP im Urin.

Dieser Ansicht widersprechen die Untersuchungen von *Van Dyke* (100). Im Urin von 44 Patienten mit Lebercirrhose wurde mit der Rattenmethode nach *Burn* nur in der Hälfte der Fälle mit Ascites und nur in 35% der Fälle ohne Ascites ADP gefunden. Bei Vorliegen von Ascites zeigte sich jedoch in der Regel ein höherer antidiuretischer Titer im Urin. Weitere Beziehungen zwischen ADP-Gehalt im Urin und klinischen oder Laboratoriumsbefunden waren nicht festzustellen. *Van Dyke* und Mitarb. messen dem ADP für das Zustandekommen von Ascites und Ödemen geringe oder überhaupt keine Bedeutung zu. Das stimmt überein mit der schon früher von *Teel* und *Reid* auf Grund ihrer Untersuchungen an präeklampsichen und eklampsichen Schwangeren gemachten Beobachtung, daß bei Auftreten von Ödemen kein vermehrter Antidiurese-Titer in Erscheinung tritt, und auch Patientinnen ohne Ödeme starke antidiuretische Wirkung im Urin zeigen (95).

Untersuchungen über die Wassertoleranz bei Patienten mit Lebercirrhose und bei normalen Individuen ergaben gleichzeitig mit Abnahme des Harnminutenvolumens ein stärkeres Ansteigen der NaCl-Konzentration im Serum von Cirrhotikern als bei Normalen, was die Vermutung nahelegte, das Ansteigen von NaCl bewirke via Osmorezeptoren eine Ausschüttung von ADP (78).

Jedenfalls weisen verschiedene Autoren 1951 erneut auf die Beziehung zwischen antidiuretischer Aktivität des Urins und Ödemen hin (78, 89).

Interessant sind die neuesten Arbeiten von *Cavallero* und *Zanchi* (14). Bei 58 Patienten wurde 10 bis 25 Stunden post mortem die Hypophyse entfernt und daraus ein Extrakt hergestellt, der nach *Burns* Rattenmethode getestet wurde. Der antidiuretische Effekt dieser Extrakte war bei Patienten mit ausgesprochener Wasserretention, also Lebercirrhose mit Ascites, dekompensierten Herzkrankheiten mit Ödemen, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Addison bedeutend höher als bei Patienten mit Malignomen, Tbc., Sepsis, Meningitis, Leukämie und Ulcus ventriculi. Der Hypophysenextrakt von Diabetes insipidus besaß nur sehr geringe antidiuretische Wirkung.

2. Herzkrankheiten

Es liegt nahe, pathologische Wasserretention bei Herzkrankheiten auf die veränderte und gestörte Zirkulation zurückzuführen. Zahlreiche Autoren berichten über deutliche Verminderung der renalen Zirkulation, wobei die Erhöhung des venösen Druckes als die Hauptursache für die verminderte Ausscheidungsfähigkeit der Niere für Wasser und Salze angesprochen wird (6; 10, 87).

Sinclair-Smith und Mitarb. erwähnen, daß ja auch bei muskulärer Betätigung und der damit verbundenen Herabsetzung der Nierendurchblutung, sowohl bei Normalen wie bei Ödematösen Antidiurese und Na-Retention auftritt, wofür aber ebensogut die Neurohypophyse verantwortlich sein kann (87). Die durch Nikotin und Rauchen verhinderte Diurese nach Hydrierung scheint jedoch weniger eine Folge der direkten Wirkung des Adrenalins auf die Zirkulation als eine Beeinflussung der Neurohypophyse.

Auch *Staad* und Mitarb. erklären die Wasserausscheidung der Niere rein hydrodynamisch (90). Nach ihnen ist die Vermehrung oder Verminderung der renalen Zirkulation die eigentliche Ursache für Diurese und Antidiurese. Die Vermehrung der nächtlichen Wasserausscheidung beim Herzkranken wäre demnach auf das Freiwerden des während des Tages in den aktiven Organen des Körpers gebundenen Blutes für die renale Zirkulation zurückzuführen.

Andererseits wird in neuerer Zeit über Beobachtungen berichtet, wonach bei dekompensierten Herzpatienten keine direkten Beziehungen zwischen Höhe des venösen Druckes und Ödembildung bestehen (10).

Im allgemeinen ist jedoch die große Bedeutung der Nierendurchblutung für die Wasserausscheidung bei dekompensierten Herzkrankheiten kaum in Zweifel gezogen worden. Trotzdem haben *Sinclair-Smith* und andere darauf verwiesen, daß bei der Ödembildung offenbar noch weitere Faktoren im Spiele sind und daß sich kardiale Ödeme nicht nur durch Anstieg des venösen Druckes erklären lassen (87, 54, 103). Man glaubte an die hormonale Natur dieser in Frage kommenden Faktoren (7).

1949 fanden *Berçu* und Mitarb. im Urin dekompensierter Herzpatienten eine vom Handelspitressin verschiedene Substanz, die, bei Hunden intravenös injiziert, antidiuretische Wirkung besaß (6). Ihre Ergebnisse wurden neuerdings durch weitere Arbeiten bestätigt (7).

Sinclair-Smith und Mitarb. verglichen die Wirkung von intravenöser Pitressinapplikation bei dekompensierten Herzpatienten und bei normalen Individuen. Dabei sahen sie bei beiden Gruppen eine anhaltende Antidiurese mit Maximum der Wirkung in der Mehrzahl der Fälle innerhalb 50 Minuten, mit dem einzigen Unterschied, daß bei den Herzkranken die Antidiurese länger, d. h. bis zum Schluß der Versuche dauerte, während bei Normalen die antidiuretische Wirkung nach 40–60 Minuten wieder verschwand (87).

3. Hypertonie

Seit *Cushing* 1934 eine starke Vermehrung der Basophilen im HHL bei essentieller und renaler Hypertonie und im Alter besonders auch bei Arteriosklerose und Nierenleiden festgestellt hat, gilt das Bestehen eines gewissen Zusammenhanges zwischen Hochdruck und Hypophyse als gesichert (16). Die basophile Invasion des HHL wird seither als ein Zeichen seiner Aktivität aufgefaßt. Die bei Hypertonie im Salz- und Wasserstoffwechsel gefundenen Veränderungen führten verschiedene Autoren dazu, Untersuchungen über die antidiuretischen Eigenschaften des Urins anzustellen.

Erstmals wurde 1938 über antidiuretische Stoffe im Urin von Patienten mit Hypertonie berichtet (68). Wenig später wurde von anderen Autoren erneut auf Ansteigen der antidiuretischen Wirkung der Körperflüssigkeiten von Patienten mit essentieller Hypertonie hingewiesen (63).

Ellis und *Grollmann* (1949) verglichen die antidiuretische Wirkung des Urins von normotonischen Menschen, Hunden und Ratten mit derjenigen von hypertonischen (18). Sie fanden eine vermehrte Ausscheidung von ADP bei klinischer und experimenteller Hypertonie. Im Gegensatz dazu konnten andere Autoren (1945) keinen Unterschied in der Mengenausscheidung von ADP bei normotensiven und hypertensiven Hunden feststellen (24). *Ellis* und *Grollmann* schreiben dies den angewandten Untersuchungen zu (18).

Die von *Cavallero* und *Zanchi* bei Patienten post mortem entfernten und auf ihren Adiuretingehalt untersuchten Hypophysen ergaben bei renaler

oder essentieller Hypertonie einen bedeutend höheren antidiuretischen Effekt als bei Patienten mit Malignomen, Tbc., Sepsis usw. (14).

Auf die Tatsache, daß auch bei anderen Affektionen, wie Eklampsie, Morbus Cushing, Follikelhyperfunktion, Achlorhydrie, verminderter Glukosetoleranz, hyperchromer Anämie, vermehrt ADP im Urin gefunden wurde, sei hier nur verwiesen.

Aus der dargelegten Fülle von sich zum Teil widersprechenden Ergebnissen und Ansichten über die Bedeutung antidiuretischer Faktoren für pathologische Wasserretentionen ergibt sich von selbst die große in der Literatur herrschende Uneinigkeit. Einen Beitrag zu ihrer Abklärung zu leisten, ist das Ziel dieser Arbeit.

B. Eigene Untersuchungen

I. Methodik

1. Herstellung der Urinextrakte

Der 24-Stunden-Urin der zu untersuchenden Fälle wird gesammelt und davon 100 cm³ auf 80° erhitzt, filtriert und mit Essigsäure auf pH 3–4 eingestellt. Die Elution erfolgt in der Chromatographieröhre unter Verwendung von Aluminiumoxyd nach Brockmann (Al₂O₃ Merck, Darmstadt) mit Eisessig. Die Eluate werden in Anlehnung an das von *Kubli* neuerdings ausführlich beschriebene Verfahren von *Kamm* und Mitarb., bzw. *Grollmann* und *Woods*, mit Schwefeläther versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Für den Versuch wird das Pulver in 10 cm³ Aqua bidest. aufgelöst, filtriert und möglichst rasch injiziert.

Der so gewonnene, 10mal konzentriertere Extrakt als der ursprüngliche Urin, enthält vor allem niedrig molekulare Eiweißkörper und Polypeptide. Die Lösung reagiert sauer.

Um allfällig noch vorhandene, durch das Aluminiumoxyd nicht absorbierte Substanzen zu gewinnen, wurde bei 4 Fällen der Urin anschließend an die Passage durch die Chromatographieröhre während einiger Stunden mit Carbo adsorbens geschüttelt. Dann wurde der Urin abfiltriert, die Kohle getrocknet, mit Eisessig eluiert, mit Schwefeläther versetzt und der Niederschlag nach obigem Verfahren behandelt.

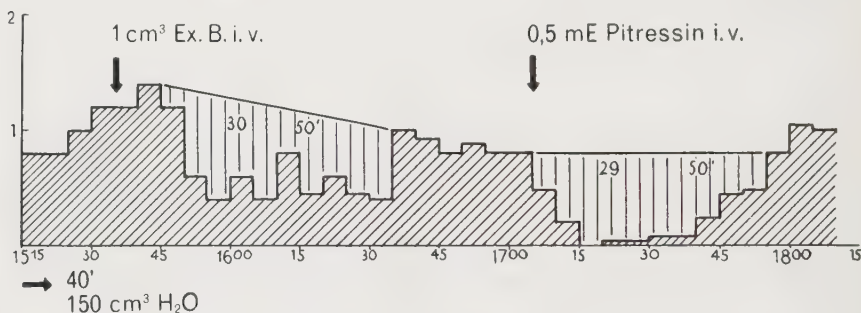
2. Biologische Testung

Zur biologischen Testung der antidiuretischen Wirkung der Urinextrakte bedienten wir uns 12 männlicher Kaninchen im Gewicht von 2,5 bis 3,5 kg, deren Ernährung in Grünfutter und Brot bestand. Die Versuche wurden immer ungefähr zur gleichen Tageszeit vorgenommen. Vor und wenn nötig auch noch während des Versuches erhielten die Tiere durch Magensonde 25 cm³ lauwarmes Leitungswasser pro kg Körpergewicht. Die Tiere wurden katheterisiert und der Katheter blieb in der Harnblase liegen. 60 bis 90 Minuten nach Hydrierung erhielt man in der Regel konstanten Harnfluß. Der in graduierte Glaszylinder aufgefangene Urin wurde alle 5 Minuten abgelesen und betrug mindestens 5 cm³.

In einigen Fällen, vor allem bei unruhigen und empfindlichen Tieren, löste die Magensondierung, vielleicht auch ein schlecht sitzender Katheter usw., unregelmäßigen Harnfluß aus, so daß mit dem weiteren Vorgehen zunächst zugewartet werden mußte.

Bei Eintreten einer guten und konstanten Diurese wurde jeweils 1 cm³ des gelösten Extraktes langsam in die Ohrvene injiziert. Sofort sahen wir eine je nach Extrakt mehr oder weniger große Verminderung des Harnflusses von verschieden langer Dauer, die wir kurvenmäßig registrierten. Sobald die Intensität der Diurese die anfängliche Höhe wieder erreicht hatte, wurde den Tieren 1 mE Pitressin, gelöst in 1 cm³ bidestilliertem Wasser intravenös gespritzt und ebenfalls Größe und Zeit der eintretenden Antidiurese bestimmt. Dadurch erhielten wir eine Vergleichsmöglichkeit zwischen Extraktwirkung und Pitressinwirkung, da die Tiere untereinander und jedes Tier in den einzelnen Versuchen auf die gleiche Menge Pitressin mit verschiedenen großer Antidiurese reagierten (in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von *G. Kaufmann*, 1951). Kontrollversuche wurden mit 9%iger NaCl-Lösung i.v. gemacht (48).

Urinmenge in cm³ Min.



Erhaltene Kurve des Versuches mit Extrakt B.

$$\text{Mengenverhältnis: } \frac{\text{Ex}_Q}{P_Q} = \frac{30}{29} = 1,035 \quad \text{Verhältnis der Zeit: } \frac{\text{Ex}_t}{P_t} = \frac{50'}{50'} = 1$$

Q = retinierte Urinquantität/Min.; t = Dauer der Antidiurese. Antidiurese nach Extrakt B: $\text{Ex}_Q = 30$, $\text{Ex}_t = 50'$; Antidiurese nach Pitressin: $P_Q = 29$, $P_t = 50'$.

In einigen Versuchen wurden die Tiere mittels Chloralose-Urethan (2% Chloralose in 10%igem Urethan, 5 cm³ pro kg Körpergewicht i.v.) narkotisiert (*Hans Haterius*, 1940 [39]). Dieses Narkosemittel wirkt zum Unterschied von den üblichen nicht antidiuretisch, die Mortalität ist jedoch ziemlich hoch. Bei unsern Versuchen gingen 4 von 8 mit Chloralose behandelten Kaninchen an Narkosezwischenfällen ein. In der Folge ließen wir die Narkose weg und nahmen damit die durch Magensondierung, Blasenkateterismus und Injektion der sauer reagierenden Lösung in die Ohrvene bedingten Schmerz- und Erregungszustände in Kauf.

Von den 12 Tieren eigneten sich nicht alle für die Versuche, indem nämlich die Hälfte 8–10 Tage nach der ersten intravenösen Extraktinjektion anaphylaktische Symptome zeigten, wobei es mit steigender Anzahl der Versuche früher oder später zum tödlichen Schock kam (Laryngospasmus, Opisthotonus, tonisch-klonische Krämpfe). Dies dürfte vom Vorhandensein einer Eiweißkomponente herrühren, welche wir ohne wahrscheinliche Zerstörung des ADP nicht vollkommen entfernen konnten, da ja das ADP nach heutiger Anschauung (*Heller* 1937, *Ham* und *Landis* 1942) selber ein größeres Eiweißmolekül darstellt oder an ein solches gebunden ist (34).

II. Klinische Fälle

Es wurde die antidiuretische Wirkung der Urinextrakte von 8 normalen Individuen und von 13 Patienten untersucht.

1. Normale Fälle

Aus dem 24-Stunden-Urin von 5 normalen Individuen wurden nach der beschriebenen Methode mit Aluminiumoxyd, bei 2 davon außerdem noch mit Carbo adsorbens, Extrakte hergestellt. Bei 3 normalen Fällen wurden Morgen-, Mittag- und Abendurin gesammelt und Extrakte gewonnen.

2. Pathologische Fälle

Bei 4 Fällen von Lebercirrhose, 2 davon mit Ödemen, wurde der 24-Stunden-Urin nach der gewöhnlichen Methode, bei einem davon zusätzlich noch mit Kohle extrahiert und getestet.

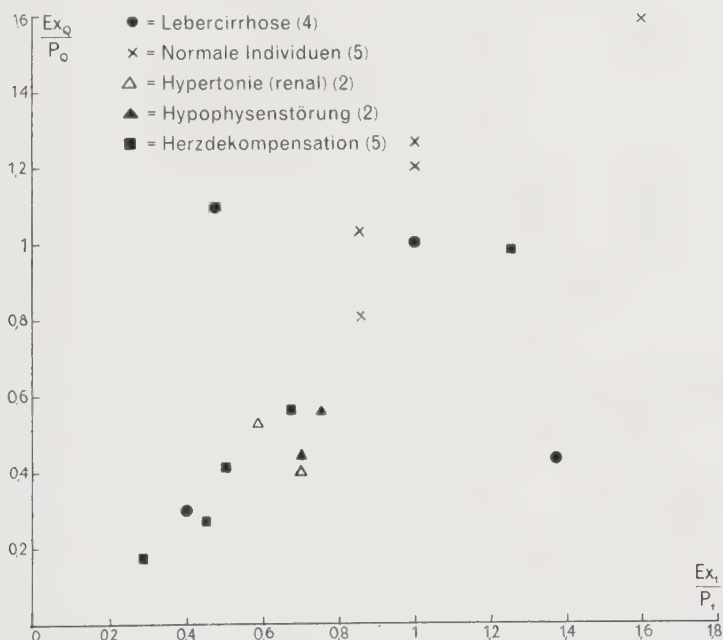


Tabelle 1. Antidiuretische Wirkung im Urin (Extrakte normaler und pathologischer Individuen, getestet am Kaninchen).

$\frac{Ex_t}{P_t}$ = ist das Verhältnis der Antidiuresedauer nach i.v. Extraktinjektion zur Dauer der Antidiurese nach i.v. Pitressininjektion, wobei $P_t = 1$ gesetzt wurde.

$\frac{Ex_Q}{P_Q}$ = ist das Verhältnis der retinierten Urinquantität nach i.v. Extraktinjektion zur retinierten Urinquantität nach i.v. Pitressininjektion, wobei $P_Q = 1$ gesetzt wurde.

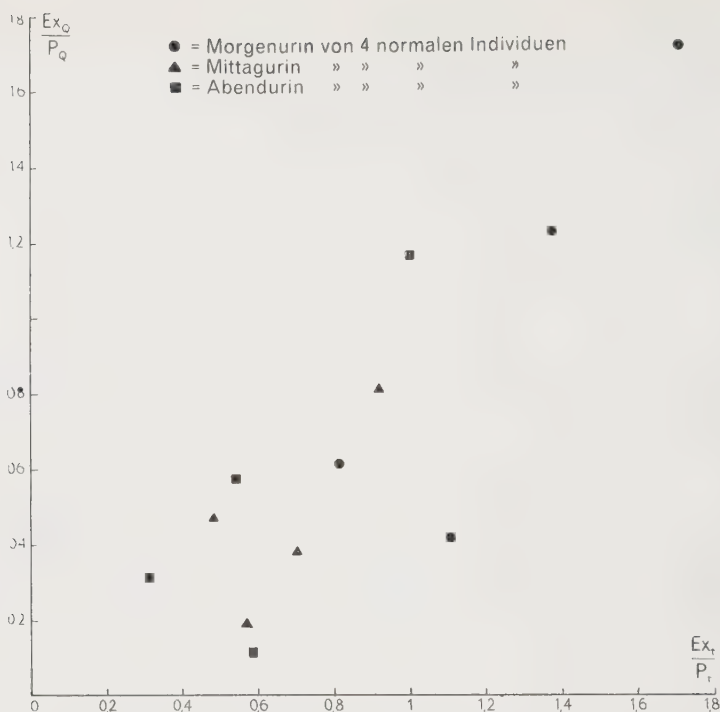


Tabelle 2. Antidiuretische Wirkung von Morgen-, Mittag- und Abend-Urin (Extrakte normaler Individuen, getestet an Kaninchen).

Der 24-Stunden-Urin von 5 Herzpatienten wurde mit Aluminiumoxyd zu Extrakten verarbeitet. Alle 5 Kranken zeigten mehr oder weniger ausgesprochene Ödeme, 3 davon zudem Ascites.

Bei 2 Patienten mit renaler Hypertonie (Nephrose und Glomerulosklerose Kimmelstiel), beide mit massiven Ödemen und Pleuraerguß, wurden mit Aluminiumoxyd Extrakte aus dem 24-Stunden-Urin hergestellt, bei dem einen zudem noch mit Kohle.

Ferner extrahierten wir den 24-Stunden-Urin bei 2 Patienten mit Hypophysenstörungen (Cushing mit Diabetes insipidus und Akromegalie) nach der gewöhnlichen Methode mit Aluminiumoxyd.

III. Ergebnisse

1. ADP beim Normalen

Extrakt aus dem 24-Stunden-Urin 5 normaler Individuen nach der gewöhnlichen Methode mit Aluminiumoxyd hergestellt, ergab bei allen 5 starke und langdauernde Verminderung der Diurese (Tab. 1).

Der zusätzlich noch mit Kohle extrahierte 24-Stunden-Urin zweier normaler Fälle besaß keine antidiuretische Wirkung mehr.

Die mit Aluminiumoxyd gewonnenen Extrakte aus dem Morgenurin von normalen Individuen zeigten stärkere Hemmung des Harnflusses als die Extrakte aus dem Mittag- und Abendurin (Tab. 2).

Zwei 24-Stunden-Urine normaler Individuen wurden 36 Stunden stehen gelassen und erst dann mit Aluminiumoxyd extrahiert. Sie ergaben gleiche antidiuretische Wirkung wie die frisch hergestellten Extrakte.

2. ADP bei pathologischen Zuständen

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, zeigten 4 Fälle von Lebercirrhose keine einheitliche antidiuretische Wirkung. Bei 2 Fällen fand sich ungefähr gleich starke und bei 2 Fällen schwächere Antidiurese als beim Normalen. Ein Zusammenhang zwischen der Schwere des Leberleidens und der Menge des im Urin festgestellten ADP geht aus den Resultaten nicht unbedingt hervor, obwohl beim Patienten mit dem geringsten Leberschaden die kleinste antidiuretische Wirkung im Urin festgestellt wurde.

Von 5 dekompensierten Herzpatienten zeigte einer nur schwache, 3 etwas stärkere und einer ungefähr gleich starke Hemmung des Harnflusses wie normale Individuen. Auch hier konnten wir eine Beziehung zwischen Schwere des klinischen Krankheitsbildes und antidiuretischer Wirkung nicht nachweisen, aber auch nicht ausschließen.

Die Extrakte von je 2 Patienten mit renalem Hochdruck und mit Hypophysen-Zwischenhirn-Störungen zeigten ebenfalls schwächere Antidiurese als der Urin normaler Individuen.

Der bei je einem Fall von Lebercirrhose und Nephrose zusätzlich noch aus Kohle gewonnene Extrakt besaß gleiche antidiuretische Wirkung wie der nach der gewöhnlichen Methode mit Aluminiumoxyd hergestellte.

Zusammenfassend können wir sagen:

a) Der Urin normaler Individuen besitzt nach unseren Ergebnissen antidiuretische Wirkung.

b) Morgenurin normaler Individuen zeigt einen höheren Titer an ADP als Mittag- und Abendurin.

c) Erst nach 36 Stunden extrahierter normaler Urin ergab gleiche antidiuretische Wirkung wie frisch bereiteter Extrakt.

d) Bei den von uns untersuchten pathologischen Zuständen fanden wir immer ADP im Urin, und zwar gleich viel oder weniger als beim Normalen.

e) Die fraktionierte Extraktion der Urine bei den 2 untersuchten normalen Individuen ergab in der ersten Fraktion (Al_2O_3) ADP, die zweite Fraktion (Kohle) war antidiuretisch unwirksam. Demgegenüber fanden wir bei den 2 untersuchten pathologischen Fällen (Lebercirrhose und Nephrose) in der zweiten Fraktion gleiche antidiuretische Wirkung wie in der ersten.

C. Diskussion

Zweck dieser Arbeit war, abzuklären, ob ADP bei hydropischen Zuständen im Urin wirklich vermehrt gefunden wird, was ja die Grundlage der Theorie darstellt, daß ADP bei der Bildung von Ödemen und Ascites maßgebend beteiligt sei.

In der Literatur herrscht über das vermehrte Vorkommen von ADP bei pathologischen Zuständen mit Wasserretention keine Einigkeit. *Ralli* und andere setzten die Schwere des Leberschadens und den Ausbildungsgrad hydropischer Zeichen der Höhe des Adiuretintiters im Urin parallel (77, 78, 28). Andere Autoren haben diese Beziehungen verneint (100). Wir selber fanden bei Lebercirrhose (ohne nachweisbaren Nierenschaden) gleiche oder eher schwächere, auf keinen Fall aber größere antidiuretische Wirkung im Urin als bei Normalen. Renale Retention des ADP durch Nierenschaden kommt dabei nicht in Frage.

Die antidiuretischen Substanzen im Urin von Lebercirrhotikern könnten entweder aus der Leber selber stammen, oder diese gibt Stoffe ab, die den HHL zur Produktion von ADP stimulieren, oder das normalerweise von der Neurohypophyse produzierte und von der Leber abgebaute ADP kann unter krankhaften Umständen nicht mehr inaktiviert werden und wird in um so größerer Menge unabgebaut ausgeschieden, je schwerer die Leber geschädigt ist (9, 19). Nach *Birnie* geht die Fähigkeit der Leber, das ADP abzubauen, nach Nebennierenexstirpation verloren (8, 9). In post mortem extrahierten Hypophysen von Addison-Patienten wurde bedeutend mehr ADP als bei anderen Krankheiten nachgewiesen (14).

Was die hydropischen Zustände bei Herzkrankheiten und Hypertonie verschiedener Ätiologie anbetrifft, werden diese von mehreren Autoren auch auf die Wirkung im Urin gefundener antidiuretischer Substanzen zurückgeführt (6). An Hand unserer Ergebnisse können wir das nicht bestätigen, finden wir doch im Urin solcher Patienten eher weniger ADP als beim Normalen. Allerdings bestanden bei diesen Patienten nachweisbare Niereninsuffizienzzeichen.

Die immer wieder gefundene und auch von uns festgestellte Ausscheidung von ADP bei Hypophysen-Zwischenhirn-Störungen bei intakter Leber könnte auf die stark vermehrte Produktion zurückgeführt werden, deren Abbau zu bewältigen die Leber nicht mehr imstande ist.

Die von *Ralli* und anderen gefundene Ausscheidung von ADP im Urin normaler Individuen wird vielfach bestritten (77, 78, 71, 18, 34). Einige Autoren konnten es nur nach vorheriger Dehydrierung feststellen (94). Wir haben bei unseren Untersuchungen mit der Kaninchenmethode im Urin normaler Individuen immer ADP gefunden, und zwar gleich viel oder mehr als bei pathologischen Fällen, wobei, wie zu erwarten, der Morgenurin einen besonders hohen Titer aufwies.

Unsere Ergebnisse zeigen eindeutig keine Vermehrung des ADP im Urin von Patienten mit Ödemmanifestationen gegenüber der Menge ADP im Urin Normaler, was jedoch die Bedeutung des ADP für die Entstehung von Ödemen nicht zu vermindern braucht. Bei der fraktionierten Extraktion zweier normaler Urine besaß nämlich nur die erste mit Aluminiumoxyd gewonnene Portion antidiuretische Wirkung, während die zweite mit Kohle extrahierte, im Gegensatz zu 2 untersuchten pathologischen Fällen, wirkungslos war. Dort zeigte bei beiden Fällen der zweite mit Kohle hergestellte Extrakt gleiche antidiuretische Wirkung wie der erste mit Aluminiumoxyd erhaltene.

1. Das von der Hypophyse gebildete ADP könnte unter pathologischen Zuständen teilweise so abgebaut werden, daß es mit unserer gewöhnlichen Methode (Al_2O_3) nicht nachweisbar und nur in der Kohlenfraktion zu finden wäre. Diese Annahme eines pathologischen Abbaues würde durch den Nachweis vermehrt im Blute zirkulierender antidiuretischer Substanzen gestützt, wenn gleichzeitig mit den gewöhnlichen Methoden im Urin keine Vermehrung von ADP gefunden würde.

2. Außer einem eventuell pathologischen Abbau des ADP käme noch eine mangelhafte Ausscheidung durch bestehende Niereninsuffizienz in Betracht. Auch hier wäre der Nachweis vermehrten Serum-ADP-Gehaltes gegenüber negativem Urinbefund ausschlaggebend.

3. Kann bei pathologischen Zuständen die Bildung von ADP im Hypophysenhinterlappen gestört sein.

Verschiedene Autoren, so *Ralli* und *Raisz* und andere glauben, daß es sich beim ADP um mindestens zwei voneinander fraktionierbare Substanzen handle (76).

In Anlehnung an *Pick* könnte man annehmen, daß die Leber normalerweise ein diuretisches Prinzip produziert, das in Antagonismus zum ADP der Neurohypophyse steht. Erst wenn dieses Prinzip infolge Leberschadens ausfällt, kann das ADP aus dem HHL, obwohl mengenmäßig gegenüber dem Normalen nicht vermehrt, seine antidiuretische Wirkung ausüben (73).

Auf Grund seiner Untersuchungen an Addison-Kranken und an Patienten mit Hypopituitarismus vermutet *Slessor* (1951), daß die Nebennierenhormone vom Typ des Cortisons die Inaktivierung der zirkulierenden HHL-Hormone besorgen (88).

Bei Toxikosepatientinnen ohne Ödeme sahen *Teel* und *Raid* größeren ADP-Titer als bei solchen mit Ödemen. Sie vertraten die Auffassung, die antidiuretische Substanz werde durch Bindung an Urinproteine inaktiviert (95).

So viel ist heute sicher: Neurohypophyse und Leber sind an der Regulierung der Harnmenge mitbeteiligt. Möglicherweise besitzen noch weitere Faktoren entscheidenden Einfluß auf die Diurese.⁴

Die vielen sich widersprechenden Resultate über ADP beim Normalen und unter pathologischen Zuständen sind nach unserer Auffassung eine

Folge der ungleichen Technik der Extraktgewinnung, der Benützung verschiedener Versuchstiere und der verschiedenen Schwere der klinischen Krankheitsbilder der untersuchten Patienten.

Während *Ralli* und Mitarb. und andere den unter Toluol gesammelten 24-Stunden-Urin mit 3%iger Essigsäure ansäuerten, eindampften und die Chloride durch Dialyse entfernten, konzentrierten andere Autoren das Dialysat und filtrierten (29, 77). Einige haben das Filtrat aus der Chromatographieröhre (Permutit) mit 5%iger NaCl-Lösung eluiert (93). *Ham* und *Landis* verwendeten 12-Stunden-Urin, dampften ein, dialysierten, konzentrierten und zentrifugierten (34). Wir haben den 24-Stunden-Urin angesäuert, auf 80° erhitzt und nach *Brockmann* in der Chromatographieröhre an Al_2O_3 (Carbo adsorbens) gebunden, mit Eisessig eluiert und die Eluate in Anlehnung an das Verfahren von *Kamm* weiterbehandelt (11, 47).

Zahlreiche Autoren haben ihre Forschungen und die Testung ihrer Extrakte nach der Methode von *Burn* an Ratten vorgenommen. Mehrere arbeiteten an Hunden, andere und auch wir an Kaninchen, einige an Katzen.

Die Empfindlichkeit der verschiedenen Tierarten auf die gleiche Menge Extrakt, ja die der Tiere gleicher Art und selbst die der einzelnen Tiere in den verschiedenen Versuchen ist, wie aus der Literatur hervorgeht, keineswegs immer die gleiche. Nach *Kaufmann* scheinen dabei Hund und Kaninchen am empfindlichsten (48). Vielleicht liegt hier die Ursache, daß einige Autoren und auch wir mit der Kaninchenmethode auch beim Normalen immer ADP im Urin nachweisen konnten, während andere im normalen Urin kein ADP fanden. Wahrscheinlich wäre eine Vereinheitlichung der Technik der Extraktgewinnung und der Versuchsmethoden nützlich, sollen die Ergebnisse weiterer Forschungen auf diesem Gebiet richtig ausgewertet werden können.

D. Zusammenfassung

Es wurde versucht abzuklären, ob ADP bei Patienten mit Ascites und Ödemen vermehrt im Urin ausgeschieden wird, bzw. ob es für die Bildung dieser hydropischen Zustände Bedeutung besitzt, nachdem in der Literatur hierüber keine Einigung besteht. Frisch bereiteter Extrakt aus normalem Urin ergab immer antidiuretische Wirkung, und zwar eine gleich große wie erst nach 36 Stunden hergestellter Extrakt.

Aus der Nacht stammender Morgenurin normaler Individuen besaß einen höheren ADP-Titer als Mittag- und Abendurin, was in Einklang steht mit der Tatsache, daß unabhängig von der Trinkmenge physiologischerweise nachts die höchsten spezifischen Gewichte erreicht werden.

Bei Lebercirrhose, Herzdekompensation, renaler und essentieller Hypertonie und Hypophysen-Zwischenhirn-Störungen konnten wir im Urin in der Regel weniger oder gleich viel ADP nachweisen wie beim Normalen, nie aber mehr.

Der untersuchte Urin zweier normaler Individuen hatte bei fraktionierter Extraktion nur in der 1. Fraktion (Al_2O_3) antidiuretische Wirkung, in der 2. Fraktion (Kohle) jedoch keine, während bei 2 untersuchten pathologischen Fällen die zweite Fraktion (Kohle) gleiche antidiuretische Wirkung zeigte wie die erste.

Es wurden die möglichen Ursachen diskutiert, warum ADP bei pathologischen Zuständen in der Aluminiumoxyd-Fraktion nicht vermehrt, sondern eher vermindert gefunden wurde (Bildung, Abbau, Ausscheidung). Schließlich haben wir unsere Ansicht über die Gründe der in der Literatur herrschenden Uneinigkeit dargelegt: Methodische Unterschiede (Extraktgewinnung, Tierversuch).

1. Ames, R., Moore, D., und v. Dyke, H.: *Endocrinology* **46**, 215 (1950). – 2. Anselmino, K., Kennedy, W., und Hoffmann, F.: *Edinburgh med. J.* **39**, 376 (1932). – 3. Arnold, O.: *Arch. exper. Path. (D.)* **190**, 360 (1938). – 4. Baez: *Fed. Proc.* **8**, 7 (1949). – 5. Barnes, B., Regan, J., und Bueno, J.: *Amer. J. Physiol.* **105**, 559 (1933). – 6. Berçu, B., Rokaw, S., und Massie, E.: *Amer. Heart Assoc. Trans. J.* **1949**, 3. – 7. Berçu, R.: *Circulation* **2**, 409 (1950). – 8. Birnie, J.: persönl. Bericht 1948, zit. H. W. Smith 1951. – 9. Birnie, J., und Eversole, W.: *Endocrinology* **47**, 1 (1950). – 10. Brod, J., und Fejfar, Z.: *Amer. Med. Paris* **51**, 379 (1950). – 11. Brockmann, zit. G. Kaufmann, Diss. 1952. – 12. Burn, J.: *Quart. J. Pharmacol. (Am.)* **4**, 517 (1931). – 13. Bylston: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **38**, 644 (1938). – 14. Cavallero, C., und Zanchi, M.: *J. Path. a. Bact.* **63**, 249 (1951). – 15. Corey, E., und Brittons: *Amer. J. Physiol.* **133**, 511 (1940). – 16. Cushing, H.: *Amer. J. Path.* **10**, 145 (1934). – 17. Drill, V., und Frame B.: *Fed. Proc.* **7**, 215 (1948). – 18. Ellis, M., und Grollmann, A.: *Endocrinology* **44**, 415 (1949). – 19. Eversole, W., und Gaunt, R.: *Endocrinology* **45**, 378 (1949). – 20. Farini, F.: *Zit. in Wien. klin. Wschr.* **26**, 1867 (1913). – 21. Fee, A.: *J. Physiol. (Brit.)* **68**, 39 (1929). – 22. Fejfar, Z.: *Quart. J. Med.* **19**, 221 (1950). – 23. Fisher, C., Ranson, S., und Ingram, W.: *Edwards Brothers Inc. Ann. Arbor. Mich.* **1938**, 1241. – 24. Frankel, D., und Wackerlin: *Amer. J. Physiol.* **138**, 465 (1942). – 25. Gagel, O., und Klaes, H.: *Klin. Wschr.* **28**, 295 (1950). – 26. Gapolan, C.: *Lancet* **258**, 304 (1950). – 27. Gersh, J.: *Res. publ. Assoc. Res. nerv. a. ment. Dis.* **20** (1940). – 28. Gilbert-Dreyfuss, Schiller J., Lapidus und Huppert: *Bull. Soc. Méd. Par.* **66**, 1054 (1950). – 29. Gillman, A., und Goodman, L.: *J. Physiol. (Brit.)* **90**, 113 (1937). – 30. Grollman, A., und Woods, B.: *Endocrinology* **44**, 409 (1949). – 31. Hall, C., Frame, B., und Drill, V.: *Endocrinology* **44**, 76 (1949). – 32. Ham, G.: *J. clin. Invest.* **21**, 455 (1942). – 33. Ham, G.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **53**, 210 (1943). – 34. Ham, G., und Landis, E.: *J. clin. Invest.* **21**, 456 (1942). – 35. Hare, K., Hickey, R., und Hare, R.: *Amer. J. Physiol.* **134**, 240 (1941). – 36. Harris, G.: *Brit. med. Bull.* **6**, 345 (1950). – 37. Harris, G.: *J. Physiol. (Brit.)* **107**, 430 (1948). – 38. Hart, P., und Verney, E.: *Clin. Soc.* **1**, 367 (1934). – 39. Haterius, H.: *Amer. J. Physiol.* **128** 506 (1940). – 40. Heller, H., und Urban, F.: *J. Physiol.* **85**, 502 (1935). – 41. Ingram, W., Fisher, C., und Ranson, S.: *Arch. int. Med.* **57**, 1067 (1936). – 42. Ingram, W., Ladd, L., und Benbow, J.: *Amer. J. Physiol.* **127**, 544 (1939). – 43. Ingram, W., und Fisher, C.: *Endocrinology* **21**, 273 (1937). – 44. Jeffers, W., Livezeyom und Austin, J.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **50**, 184 (1942). – 45. Jenkins und Birnie, J.: *Anat. Rec.* **103**, 127 (1949). – 46. Jones, J.: *Lancet* **1938**, 1, 11. – 47. Kamm, zit. Kaufmann, G.: *Diss.* 1952. – 48. Kaufmann, G.: *Diss.* 1952. – 49. Keller, A., Noble, W., und Hamilton, W.: *Amer. J. Physiol.* **117**, 467 (1936). – 50. Koella, W.: *Helv. physiol. Acta* **7**, 498 (1949); *Schweiz. med. Wschr.* **81**, 785

u. 819 (1951). – 51. *Krieger, V.*, und *Kilvington, T.*: *Med. J. Austral.* **1**, 575 (1940). – 52. *Kubli, Ref. Kaufmann, G.*: Diss. 1952. – 53. *Labby, D.*, und *Hoagland, C.*: *J. clin. Invest.* **26**, 343 (1947). – 54. *Layne, J.*, *Schemm, F.*, und *Hurst, W.*: *Gastroenterology* **16**, 91 (1950). – 55. *Lauson, H.*: *Amer. J. Med.* **11**, 135 (1951). – 56. *Leslie, St.*, und *Ralli, E.*: *Endocrinology* **41**, 1 (1947). – 57. *Little, J.*: *J. Pharmacol. (Am.)* **91**, 124 (1947). – 58. *Lloyd, C.*, und *Williams, R.*: *Amer. J. Med.* **4**, 315 (1948). – 59. *Lloyd, C.*: *Amer. J. clin. Soc.* **7**, 415 (1949). – 60. *Lowe, T.*: *Med. J. Austral.* **1950**, 497. – 61. *Mackersie, W.*: *J. Pharmacol. (Am.)* **24**, 83 (1925). – 62. *Magnus, R.*, und *Schäfer, E.*: *J. Physiol.* **27**, 9 (1901). – 63. *Malaguzzi-Valeri, C.*, und *Mininni-Montesano, N.*: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **16**, 46 (1941). – 64. *Mazur, A.*, und *Shorr, E.*: *J. biol. Chem.* **176**, 771 (1948). – 65. *Mokatoff, R.*: *Lancet* **16**, 46 (1941). – 66. *Motzfeldt, K.*: *J. exper. Med.* **25**, 153 (1917). – 67. *Noble, L.*: *Lancet* **1938 I**, 13. – 68. *Noble, R.*, *Rinderknecht, H.*, und *Williams, P.*: *J. Physiol. (Brit.)* **96**, 293 (1939). – 69. *O'Konnor, W.*: *Proc. Roy. Soc. Med.* **41**, 666 (1948). – 70. *O'Konnor, W.*, und *Verney, E.*: *Quart. J. exper. Physiol.* **31**, 393 (1945). – 71. *Olivet, Z.*: *J. exper. Med.* **78**, 650 (1931). – 72. *Pencharz, R.*, *Hopper, J.*, und *Reynearson, E.*: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 14 (1936). – 73. *Pick, E.*: *J. Mt. Sinai Hosp.* **13**, 167 (1946). – 74. *Pickering, G.*: *J. Physiol. (Brit.)* **98**, 314 (1940). – 75. *Pickford, H.*: *Physiol. Rev.* **25**, 573 (1945). – 76. *Raisz und Ralli*: pers. com. *Smith, H.* 1950. – 77. *Ralli, E. P.*, u. Mitarb.: *J. clin. Invest.* **24**, 316 (1945). – 78. *Ralli, E.*, *Stephen, H.*, *Stueck, G.*, und *Laken, B.*: *Amer. J. Med.* **11**, 157 (1951). – 79. *Richter, C.*: *Amer. J. Physiol.* **110**, 439 (1934). – 80. *Ricketts, W.*: *Ann. int. Med.* **34**, 37 (1951). – 81. *Robinson, F.*, und *Farr, L.*: *Ann. int. Med.* **14**, 42 (1940). – 82. *Samaan, A.*: *J. Physiol. (Brit.)* **85**, 35 (1935). – 83. *Schaffer, N.*, *Cadden, J.*, und *Stander, H.*: *Endocrinology* **28**, 701 (1941). – 84. *Shay*: *Gastroenterology* **4**, 257 (1945). – 85. *Shorr, E.*: *J. clin. Invest.* **24**, 339 (1945). – 86. *Silvette, H.*: *Amer. J. Physiol.* **128**, 747 (1940). – 87. *Sinclair-Smith, B.*, *Sisson, J.*, *Kattus, A.*, *Genecin, H.*, *Monge, C.*, *McKeever, W.*, und *Newman, E.*: *Bull. Hopkins Hosp., Baltim.* **87**, 221 (1950). – 88. *Slessor, A.*: *Clin. Endocrinol.* **11**, 700 (1951). – 89. *Smith, H.*: *The Kidney* 1951. – 90. *Staad, Warren und Mervill*, zit. *Brod, J.*: *Ann. Méd. P* **57**, 379 (1950). – 91. *Starling, E.*, und *Verney, E.*: *Proc. roy. Soc., Lond., Ser. B*: **97**, 321 (1925). – 92. *Starling, E.*: *Lancet* **1896 I**, 1405. – 93. *Stueck, G.*, *Leslie, St.*, und *Ralli, E.*: *Endocrinology* **44**, 325 (1949). – 94. *Taylor, N.*, und *Noble, R.*: *Fed. Proc.* **8**, 155 (1949). – 95. *Teel, H.*, und *Reid, D.*: *Endocrinology* **24**, 297 (1939). – 96. *Theobald, G.*, und *White, H.*: *J. Physiol. (Brit.)* **78**, 18 (1933). – 97. *Verney, G.*: *Lancet* **251 II**, 739, 781 (1946). – 98. *Verney, E.*: *Proc. roy. Soc., Lond., Serie B*: **135**, 25 (1947). – 99. *VondenFelden, R.*: *Berl. klin. Wschr.* **50**, 2083 (1913). – 100. *v. Dyke, H.*, *Ames, R.*, und *Plough, J.*: *Trans. Assoc. amer. Physicians* **63**, 35 (1950). – 101. *v. Hann, H.*: *Frankf. Z. Path.* **21**, 337 (1918). – 102. *Walker, A.*: *Amer. J. Physiol.* **127**, 519 (1939). – 103. *Lancet* **1950 II**, 497.

Nachwort

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. *Rossier* meinen herzlichen Dank dafür aussprechen, daß er mir die Möglichkeit bot, an seiner Klinik die Dissertation machen zu dürfen. Danken möchte ich auch Herrn PD. Dr. *Spühler* für die Überlassung des Themas sowie für seine Anregungen und Bemühungen und Herrn Prof. Dr. *Fischer* für seine wohlwollende Beratung bei den Tierexperimenten.

Curriculum vitae

Geboren am 9. März 1928 in Bukarest, wo ich 4 Volksschulklassen, sowie 8 Klassen Gymnasium besuchte und die Matura 1945 bestand. Nach einer Ergänzungsprüfung für die Eidgenössische Maturität belegte ich in Zürich 12 Semester an der Medizinischen Fakultät und 1 Semester an der Universität Paris. Staatsexamen in Zürich Juli bis Dezember 1952.

